

研究実施のお知らせ

2024年08月09日 ver.1.1

研究課題名

メタロプロテイナーゼが全身性エリテマトーデスの病態形成に果たす役割を解明する研究

研究の対象となる方

2008年01月から2029年12月の間にこの研究に参加する機関で全身性エリテマトーデスと診断され、以下の研究に同意された方

先行研究名	
研究管理番号 20221216-1	膠原病・リウマチ性疾患を対象とした Shimane University Biobank for Rheumatic Disease Registry の構築
研究管理番号 20240610-1	Lupus registry of nationwide institutions (LUNA) レジストリーを用いたクリニカルバイオバンクの構築
研究管理番号 K20231010-1	全身性エリテマトーデス患者の疾患レジストリー構築
研究管理番号 20240425-1	腎臓老化における腎組織の網羅的解析

研究の目的・意義

自己免疫疾患は免疫細胞の機能異常により種々の臓器障害を呈する病態です。全身性エリテマトーデス (SLE) は本来、外敵より自己を守るべき免疫細胞が誤って自己の臓器などを障害することによって生じます。これら免疫細胞の活性化や臓器に生じる線維化は細胞表面や細胞外に発現しているメタロプロテイナーゼがシグナル伝達物資や細胞受容体を構成している蛋白質を分解し、その環境を変化させることで生じることが報告されています。本研究は SLE においてメタロプロテイナーゼが果たす免疫細胞異常や臓器線維化への明らかにされていない役割を解明することを目的としています。SLE 患者さんの血液、尿、腎臓中のメタロプロテイナーゼ及びその基質 (メタロプロテイナーゼによって分解される蛋白質) の発現を行いこれらの機能を明らかにすることで SLE の新規治療のターゲット発見の糸口になるのではないかと考えられます。本研究では SLE 患者さんの血清、尿、免疫細胞、腎組織、細胞培養におけるメタロプロテイナーゼやその基質を解析し、健常人と比較することで、その分子の診

断的意義・機能的意義を明らかにすることを目的としています。本研究の意義として、この目的が達成されることで早期の自己免疫疾患の診断方法や治療ターゲットの解明につながると考えられます。

研究の方法

この研究では、血液中のメタロプロテイナーゼ・基質を測定するために試料・情報を使用します。すでに上記4件の研究のために保存済の情報や検査結果を使用します。研究で使用する情報と情報の収集時期、採血のタイミングについては以下のスケジュール、調査項目で説明します。

	先行研究名	試料名	保存研究機関
研究管理番号 20221216-1	膠原病・リウマチ性疾患を対象とした Shimane University Biobank for Rheumatic Disease Registry の構築	血清、血漿	島根大学医学部膠原病内科
研究管理番号 20240610-1	Lupus registry of nationwide institutions (LUNA) レジストリーを 用いたクリニカルバイオバンクの構築	血清、血漿	長崎大学病院リウマチ膠原 病内科
		尿	埼玉医科大学リウマチ膠原 病科
研究管理番号 K20231010-1	全身性エリテマトーデス患者の疾患レジ ストリー構築	情報・臨床検 査データ	昭和大学医学部内科学講座 リウマチ・膠原病内科学部 門
研究管理番号 20240425-1	腎臓老化における腎組織の網羅的解析	腎組織	島根大学医学部腎臓内科

上記各研究機関で保管されている血清、血漿、尿、腎組織を次の手順で収集します。

- 1) 試料収集：収集時に試料について個人の特典ができないよう徹底するため、氏名および患者 ID などの個人情報情報は削除し、試料には研究用のコードを付与する。
- 2) 試料の輸送方法：試料を保管している各施設から島根大学へサンプルを輸送する際は以下の通りとする。
 - ① 輸送容器の準備：適切な温度管理が可能なクーラーボックスまたはドライアイスを使用した容器に入れる。1 検体あたり血清 700 μ l、血漿 700 μ l、尿 1.5ml、の提供を受ける。腎組織は保存の残余組織の提供を受ける。
 - ② 輸送方法の選定：輸送は、試料の安全性と温度管理を確保するため、信頼性の高い専門の輸送業者を利用する。
 - ③ 輸送記録の管理：各試料の輸送に関する記録を詳細に管理し、輸送日時、輸送業者輸送容器の識別情報を含む輸送記録を保管する。輸送記録は、研究事務局にて管理する。

研究責任者は提出された試料を島根大学医学部附属病院膠原病内科内の保管庫にて-80℃ないし-20℃の条件下で保管する。データ測定後は研究終了後10年間、島根大学医学部附属病院膠原病内科内の保管庫にて保管し、その後島根大学医学部附属病院の規則に従い研究対象者の識別が不可能な状態で廃棄する。

スケジュール

この研究で収集する情報と収集時期を下記の表に示します。

また、下記のスケジュールに合わせ研究目的での試料の解析を行います。腎組織は臨床的に腎炎が疑われ腎生検を行った場合のみ、その際の残余検体を使用します。

時期 (許容範囲)	先行研究の 同意取得日 (+1ヶ月)	先行研究の 同意取得 1年後 (±2ヶ月)	先行研究の 同意取得 2年後 (±2ヶ月)	先行研究の 同意取得 3年後 (±2ヶ月)
患者情報調査	●	●	●	●
血液学的検査	●	●	●	●
血液・尿・生化学検査	●	●	●	●
血清プロテイナーゼ・基質発現解析	●	●	●	●
腎組織のプロテイナーゼ・基質発現解析	●	—	—	—
尿中のプロテイナーゼ・基質発現解析	●	●	●	●
細胞機能解析	●	●	●	●

・患者情報調査・血液学的検査・血液生化学検査の情報を使用します。

1. 患者背景：性別、発症年齢(歳)、同意取得時年齢(歳)、SLE罹病期間(年)、SLEDAI、プレドニン量(mg/day)、ステロイドパルス、タクロリムス、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、ミソリピン、アザチオプリン、シクロフォスファミド、リツキシマブ、ベリムマブ、ヒドロキシクロロキン、アニフロルマブの併用の有無、合併症(シェーグレン症候群の有無、抗リン脂質抗体症候群合併の有無)

2. 血液学的検査：白血球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数

3. 血液・尿・免疫生化学検査：

尿蛋白、尿潜血、円柱、尿素窒素、血清クレアチニン、抗 ds-DNA 抗体(IU/ml)、抗 RNP 抗体(U/ml)、抗 Sm 抗体(U/ml)、IgG(mg/dl)、CH50(U/ml)、C3(mg/dl)、C4(mg/dl)、尿

蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)

・蛋白発現解析・細胞機能解析：追加採血(10 ml)、残余尿、残余組織検体をフローサイトメトリーや ELISA、ウエスタンブロット、qPCR、蛋白質量解析、免疫染色、細胞培養で解析します。

本研究で利用する情報について詳しい内容をお知りになりたい方は下記の「お問い合わせ先」までご連絡ください。

研究の期間

2024 年 9 月 2 日～2033 年 3 月

研究の公表

この研究から得られた結果は、医学関係の学会や医学雑誌などで公表します。その際にあなたのお名前など個人を識別できる情報を使用することはありません。

研究組織

研究責任者：

島根大学医学部附属病院膠原病内科 一瀬邦弘

既存試料・情報の提供のみを行う機関

	機関名	担当者	機関の長
研究管理番号 20240610-1 Lupus registry of nationwide institutions (LUNA) レジストリーを用いたクリニカルバイオバンクの構築	埼玉医科大学病院 長崎大学病院	梶山 浩 梅田 雅孝	竹内 勤 尾崎 誠
研究管理番号 K20231010-1 全身性エリテマトーデス患者の疾患レジストリー構築	昭和大学内科学講座リウマチ膠原病学部門	矢嶋 宣幸	小風 暁
研究管理番号 20240425-1 腎臓老化における腎組織の網羅的解析	島根大学医学部附属病院腎臓内科	神田 武志	石原俊治

試料（検体）・情報の利用停止

ご自身の試料（検体）・情報をこの研究に利用してほしくない場合には、ご本人または代理人の方からお申し出いただければ利用を停止することができます。

なお、利用停止のお申し出は、2029年12月までをお願いいたします。それ以降は解析・結果の公表を行うため、情報の一部を削除することができず、ご要望に沿えないことがあります。

相談・連絡先

この研究について、詳しいことをお知りになりたい方、ご自身の試料（検体）・情報を研究に利用してほしくない方、その他ご質問のある方は次の担当者にご連絡ください。

問合わせ先：

機関名 _____ 担当者名 _____

〒 _____ 住所 _____

電話 _____ FAX _____